

SINDROME DE HIPOGLUCEMIA

El presente artículo es una actualización al mes de julio del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

DEFINICIÓN

La glucosa tiene una función esencial como fuente energética del cerebro. Este requerimiento crítico hace necesario que el aporte de glucosa sea consistente y continuo. Los niveles de glucosa plasmática, tanto en el ayuno como en el período postabsortivo se mantienen dentro de un rango estrecho de 65 a 140 mg/dl o 3,7 a 7,6 mmol/l.

En los libros clásicos, la hipoglucemia es habitualmente definida como una concentración de glucosa en plasma por debajo de 50 mg/dl (2,7 mmol/l). En el humano, sin embargo, el primer mecanismo de contrarregulación, que es la supresión de la secreción endógena de insulina, se activa cuando se produce un decremento en la concentración de glucosa plasmática de 10 a 15 mg/dl por debajo del valor del estado postabsorbivo, esto es, cuando la glucosa alcanza aproximadamente a 76 a 72 mg/dl, mientras que la liberación de hormonas contrarreguladoras se produce luego de un decremento adicional similar de la glucosa plasmática a niveles de aproximadamente 67 mg/dl. Por lo tanto, una definición más conservadora de hipoglucemia es cualquier decremento en la concentración plasmática de la glucosa por debajo de 75 mg/dl o 4,2 mmol/l.

Las manifestaciones de hipoglucemia dependen de: a) la naturaleza del agente o estímulo causante del descenso de la glucemia, b) la velocidad de desarrollo de la hipoglucemia, c) la integridad estructural y funcional del sistema nervioso, y d) la competencia de los diversos mecanismos compensadores que en condiciones normales estabilizan la glucemia.

Desde el punto de vista clínico, la determinación del nivel de glucosa sanguínea es un componente esencial del diagnóstico, pero de ningún modo la sola presencia de una glucemia baja en una persona perfectamente sana permite establecer el diagnóstico de hipoglucemia patológica. En este sentido, la tríada de Whipple debe ser empleada para establecer el diagnóstico de hipoglucemia:

- Manifestaciones neurológicas de nivel bajo de glucosa o síntomas neuroglucopénicos, que pueden incluir confusión, desorientación, conducta inusual, convulsiones y coma;
- Un nivel simultáneo de glucosa sanguínea menor de 60 mg/dl o 3,3 mmol/l; y
- Recuperación de los síntomas luego de la administración de glucosa.

MANTENIMIENTO DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

Teniendo en cuenta la exclusividad de la glucosa como nutriente del SNC y el hecho de que se requieren varios días para que el sistema nervioso convierta su metabolismo a una fuente energética alternativa como son los cetoácidos, es obvio que se haya desarrollado un mecanismo complejo de mantenimiento de la euglucemia. Este mecanismo tiene como función mantener el balance entre la utilización sistémica de la glucosa y la entrada de la misma a la sangre a partir del tracto gastrointestinal, la glucogenólisis y la gluconeogénesis (Fig. 1)

En el individuo en ayuno, el mantenimiento del nivel normal de glucosa en sangre depende de: a) un adecuado aporte de sustratos gluconeogénicos endógenos (aminoácidos, glicerol y lactato); b) un sistema enzimático hepático glucogenolítico y gluconeogénico funcionalmente intacto; y c) un sistema endocrino normal para integrar y modular los dos procesos anteriores.

El adulto sano es capaz de mantener niveles de glucosa sanguínea normales aun estando totalmente privado del aporte de calorías durante semanas y, en el caso de los obesos, por meses. En contraste, en el neonato normal y el niño ocurre una progresiva disminución de los niveles de glucosa hemática a valores de hipoglucemia cuando ayunan por cortos períodos. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que luego de ayunos prolongados o de ejercicios intensos, se pueden encontrar niveles significativamente bajos de glucosa en sangre (50 mg/dl) sin ninguna alteración funcional indicativa de hipoglucemia.

En el período posprandial inmediato (4 a 8 hs.), el aporte de glucosa deriva primariamente de los depósitos de glucógeno hepático, mientras que cuando el ayuno se prolonga, el organismo comienza a depender de la síntesis de novo de glucosa, a partir de la gluconeogénesis.

La insulina es la hormona predominante en la regulación del nivel de glucosa en sangre, puesto que es la única hormona cuya acción directa consiste en acelerar la entrada del glúcido al interior de la célula.

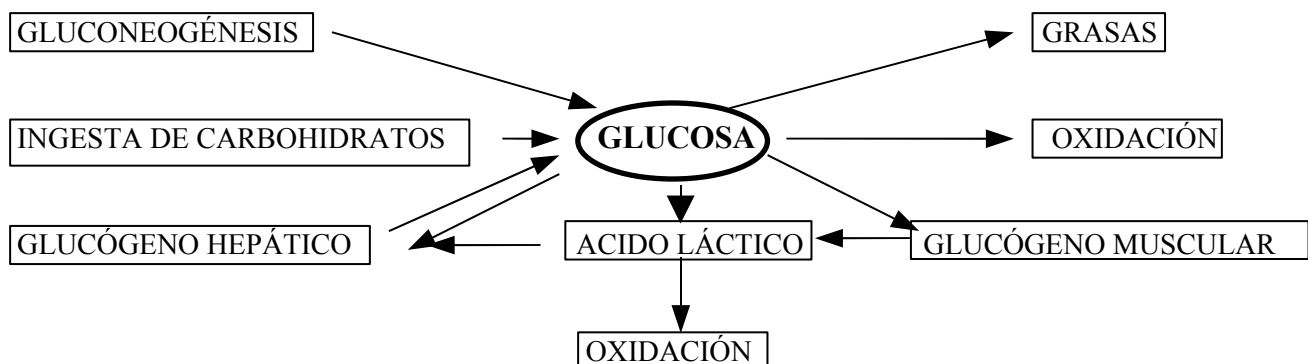


Fig. 1. Metabolismo de la glucosa.

La insulina estimula el movimiento transmembrana de glucosa en el músculo esquelético y cardíaco y en el tejido adiposo, y la conversión de glucosa a glucógeno y triglicéridos, así como el transporte intracelular de aminoácidos y su incorporación a las proteínas. La hormona, aun en muy baja concentración, es un potente inhibidor de la lipólisis del tejido adiposo. El efecto de estas acciones sobre el tejido periférico es acelerar la salida de la glucosa de la sangre y disminuir el aporte de sustratos gluconeogénicos hacia el tejido hepático. En relación con estas acciones periféricas, la insulina estimula la síntesis hepática de glucógeno, inhibe la glucogenólisis y deprime la gluconeogénesis hepática.

A pesar de las dificultades en el reemplazo de la insulina, el organismo tiene una sorprendente capacidad para limitar el descenso de la concentración de glucosa y restaurar su concentración al rango normal. Existe una serie jerárquica de respuestas, resultantes en una secuencia reproducible de respuestas hormonales destinadas a prevenir y controlar la concentración de glucosa a un nivel que permita satisfacer el requerimiento del metabolismo cerebral. Durante la reducción inicial de la concentración de glucosa, existe una reducción inicial en la liberación de insulina endógena. Esta reducción explica la cantidad más limitada de episodios de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, y tiene un rol crítico en la prevención de la hipoglucemia durante el ayuno prolongado. En ausencia total de células beta, los pacientes con diabetes tipo 1 no tienen capacidad de disminuir la concentración sistémica de insulina, y por tanto de evitar la hipoglucemia de ayuno.

La secreción de glucagon es considerada generalmente como la primera línea de defensa contra la hipoglucemia en los individuos normales. La liberación de glucagon sirve primeramente para iniciar la glicogenólisis y gluconeogénesis en el hígado. Luego de la respuesta de glucagon, la médula adrenal libera epinefrina en los individuos normales a un nivel de glucosa en sangre de aproximadamente 70 mg/dl. Mínimas perturbaciones de la homeostasis de la glucosa conducen a la liberación de hormonas que son críticas para la restauración de las concentraciones normales de glucosa. La liberación de epinefrina se acompaña de muchos de los síntomas clásicos de hipoglucemia, tales como temblores, nerviosismo y taquicardia. Adicionalmente, la epinefrina sirve a tres importantes funciones durante la hipoglucemia: 1) estimula la fragmentación del glucógeno; 2) estimula la gluconeogénesis en el hígado; y 3) disminuye la captación periférica de glucosa por el músculo de modo de preservar la captación cerebral. La liberación de epinefrina no es normalmente crítica para restaurar la normoglucemia durante la hipoglucemia. En contraste, la liberación de glucagon parece ser de capital importancia para restaurar la homeostasis de la glucosa.

La hormona de crecimiento y el cortisol tienen un rol importante en soportar la producción de glucosa y la lipólisis; sin embargo, en el contexto de un episodio agudo de hipoglucemia los incrementos en estas hormonas no son clínicamente relevantes. Durante la hipoglucemia prolongada, de más de 10 horas, ambas hormonas tienen un rol relevante en soportar la producción sistémica de glucosa para limitar la hipoglucemia severa. Los pacientes hipofisectomizados muestran un perfil de glucosa indistinguible de los normales durante las horas iniciales de un episodio de hipoglucemia inducida por insulina.

Si bien el cerebro es un órgano importante para reconocer y dirigir la respuesta contrarregulatoria a la hipoglucemia, las hormonas citadas son activadas antes de que se presenten síntomas neurológicos o que se altere la función cognoscitiva. A continuación se analizan los

mecanismos de la respuesta neuroendocrina integrada a la hipoglucemia. La disminución de la concentración plasmática de glucosa es detectada por neuronas reactivas a la glucosa en el hipotálamo y otras regiones del cerebro. Existen evidencias que ello también puede ser sentido en sitios viscerales, incluyendo la vena porta, y transmitido al sistema nervioso central a través de los nervios craneales (aférentes parasimpáticos), específicamente el nervio vago, no pudiendo excluirse la transmisión aferente simpática a través de los nervios espinales. Como resultado de una compleja integración dentro del cerebro, estas señales producen una patente de respuesta autonómica organizada dentro del hipotálamo y que involucra centros en el tronco cerebral. La hipoglucemia desencadena un aumento en el flujo simpático neural y adrenomedular y parasimpático desde el sistema nervioso central. A través de mecanismos hipotálamo hipofiso neuroendocrinos, la hipoglucemia también produce aumento de la secreción de la hormona de crecimiento y de la adrenocorticotropina. Finalmente, a través de mecanismos que incluyen, pero no están limitados a un aumento de la actividad autonómica, la hipoglucemia produce una reducción de la secreción de insulina por las células beta del páncreas y un aumento en la secreción de glucagon.

Aunque la secreción de insulina es modulada por múltiples sustratos y factores neurales y hormonales, el factor dominante es la concentración de glucosa arterial que irriga las células beta. A medida que la concentración de glucosa plasmática disminuye, la secreción de insulina disminuye concomitantemente; la secreción de insulina virtualmente cesa durante la hipoglucemia. La inhibición α_2 adrenérgica de la secreción de insulina, resultante de la actividad simpatoadrenal, también puede desempeñar un rol. Los mecanismos de la respuesta secretoria de glucagon ante la hipoglucemia son menos conocidos.

El resultado neto del decremento en la secreción de insulina, el incremento en la secreción de glucagon, y la activación autonómica y pituitaria desencadenados por la hipoglucemia incluye el aumento en la producción endógena de glucosa, la limitación de la utilización de glucosa por tejidos distintos al cerebro, el aumento de la lipólisis y de la proteólisis, así como el aumento de la vasoconstricción cutánea y de la sudoración, con aumento de la presión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca.

FISIOPATOLOGÍA

La hipoglucemia y el cerebro

El SNC es el sitio de mayor utilización de glucosa. En el niño, el cerebro utiliza el 85-90% de la glucosa que se produce. En el adulto, alrededor del 50% de la glucosa producida por el organismo es metabolizada por el cerebro. Una mayor relación de peso cerebral-peso corporal y un empleo más acelerado de la glucosa por el cerebro justifican la mayor tendencia de los infantes y niños a desarrollar hipoglucemia.

En condiciones normales, el transporte de glucosa al cerebro desde la circulación a través de la barrera hematoencefálica supera en tres veces las necesidades para satisfacer el metabolismo normal. La captación de glucosa por el cerebro comienza con el transporte de la glucosa a través de la barrera hematoencefálica. Este proceso dependiente de insulina es facilitado por la proteína de

transporte de glucosa GLUT1. Aunque los factores que regulan la expresión de la GLUT1 no son conocidos, claramente la hipoglucemia es un factor directo o indirecto. Luego de atravesar la superficie del endotelio capilar, la molécula de glucosa tiene dos destinos potenciales: 1) puede ser captada por los elementos gliales y procesada a lactato para la presentación a la neurona; o 2) puede ser directamente captada por la neurona. La proteína de transporte de glucosa GLUT3 es responsable de la capacidad de la célula neuronal de transportar directamente glucosa desde el intersticio. Hay evidencia creciente que la mayoría de la glucosa que cruza la barrera hematoencefálica es procesada por los astrocitos a lactato, y que este fragmento de tres carbonos sirve como el principal combustible para la neurona. La secreción de epinefrina inducida por la hipoglucemia puede ser atenuada mediante el aporte de grandes cantidades de lactato infundido, presumiblemente a través de la cobertura de las demandas energéticas por este mecanismo.

El fenómeno de acostumbramiento

Una conclusión de una serie de investigaciones es que los humanos pueden aumentar la captación de glucosa por el cerebro como consecuencia de la hipoglucemia recurrente. A una concentración de glucosa que clásicamente se asocia con el comienzo de síntomas de hipoglucemia, el metabolismo energético cerebral en los pacientes con hipoglucemia recurrente se mantiene; consecuentemente, no es sensada la señal para generar una respuesta de epinefrina desde las glándulas adrenales. Debido a que la epinefrina está directamente involucrada en la generación de la taquicardia y el nerviosismo que la mayoría de los pacientes presentan como forma de detección del comienzo de la hipoglucemia, la pérdida de la liberación de catecolaminas puede contribuir a la pérdida del reconocimiento de la hipoglucemia.

Esta alteración en la captación de glucosa por el cerebro es adaptativa y maladaptativa. Desde el punto de vista del cerebro, el aumento de la captación de glucosa le permite a las neuronas funcionar durante periodos de repetidos niveles bajos de glucemia. Desde el punto de vista de la seguridad del paciente, esta adaptación conduce a una pérdida del reconocimiento de los síntomas premonitorios de manifestaciones más graves, como es el coma hipoglucémico.



ETIOLOGÍA

En la Tabla 1 se indican las distintas etiologías de la hipoglucemia.

Tabla 1. Etiología de las hipoglucemias

- A.- Hipoglucemias reactivas
- B.- Hipoglucemias de ayuno:
 - 1.- Insulinomas
 - 2.- Otras enfermedades endocrinas: hipopituitarismo, deficiencia de ACTH, enfermedad de Addison, coma mixedematoso, defectos enzimáticos de síntesis de esteroides
 - 3.- Tumores extrapancreáticos
 - 4.- Enfermedades hepáticas: insuficiencia hepática fulminante, fase terminal de la cirrosis, glucogenosis hepática
 - 5.- Hipoglucemia inducida por alcohol
 - 6.- Hipoglucemias inducidas por drogas: insulina, hipoglucemiantes orales, salicilatos, antihistamínicos, diuréticos, propoxifeno, pentamidina, trimetoprim-sulfisoxazol
 - 7.- Varios: insuficiencia renal, malnutrición, infecciones, shock, embarazo, nutrición parenteral total, quemaduras
 - 8.- Hipoglucemias del lactante y del niño

CUADRO CLÍNICO

Las consecuencias clínicas de la hipoglucemia son variables y están relacionadas con la duración y severidad del insulto hipoglucémico. Aunque la mayoría de los síntomas son transitorios, con una pronta recuperación luego que se restauran los niveles de glucosa en la sangre, algunas manifestaciones neurológicas pueden persistir por días o aun semanas si la hipoglucemia fue particularmente severa o prolongada; en algunos casos el daño neurológico puede ser irreversible, lo cual es excepcional.

Existen dos grupos de síntomas atribuibles a la hipoglucemia: aquellos debidos a la activación del sistema nervioso autónomo, y aquellos debidos a la neuroglucopenia. Los estudios en pacientes sometidos a hipoglucemia inducida por insulina han establecido que la sudoración, temblores, ansiedad y náuseas son de tipo autonómico, y los zumbidos, confusión, debilidad, dificultad para hablar, cefaleas e incapacidad para concentrarse son de tipo neuroglucopénico.

Las manifestaciones autonómicas preceden a los síntomas de neuroglucopenia y al deterioro de la función cognoscitiva. En un estudio con voluntarios, Mitrakou y colaboradores comprobaron que los primeros aparecen con valores de glucosa por debajo de 3,2 mmol/L, mientras que los segundos lo hacen entre 2,5 y 3 mmol/l. Se debe tener presente que en los individuos diabéticos con un control muy estricto de la glucemia, se pueden producir episodios hipoglucémicos repetitivos, con disminución de la respuesta catecolamínica y pérdida del incremento de la sensibilidad adrenérgica, con lo que las manifestaciones autonómicas desaparecen y el paciente puede desarrollar un coma hipoglucémico sin síntomas prodrómicos.



Boudin ha agrupado los síntomas de la encefalopatía hipoglucémica en accidentes neuropsíquicos paroxísticos y accidentes neuropsíquicos prolongados o permanentes.

Accidentes neuropsíquicos paroxísticos

Estos episodios son precedidos de una fase precomatosa en la cual puede exteriorizarse una sensación de laxitud extrema, manifestaciones sensitivas parestésicas o disestésicas, cefaleas, trastornos del equilibrio con marcha de ebrio y trastornos del comportamiento: euforia, agresividad o incluso delirio. Tales síntomas anteceden a la instalación más o menos rápida de accidentes graves, como son:

a. El coma hipoglucémico, con su clásica sintomatología, al cual se agregan sudores abundantes, hipertensión, trismo, Babinski bilateral y reflejos osteotendinosos aumentados de intensidad. Los hallazgos oculares son variables y, como en la mayor parte de los procesos lesionales cerebrales, dependen de la profundidad de la inhibición cerebral. En general, la reacción pupilar a la luz, así como las respuestas oculocefálicas y ocolovestibulares están preservadas, lo cual sugiere el carácter metabólico del trastorno neurológico.

La existencia de inquietud, palpitaciones, temblores, taquicardia y transpiración en presencia de hipoglucemia se ha atribuido a una liberación exagerada de adrenalina.

b. Las crisis convulsivas, que habitualmente son generalizadas, y en un todo similares a las de la epilepsia idiopática.

c. El síndrome motor deficitario no es infrecuente. De instalación brusca, puede manifestarse con una hemiplejía o una monoplejía, o puede afectar a los pares craneanos. Estos hallazgos son habituales en ancianos, y esa manifestación topográfica sugiere la existencia de un daño vascular previo subclínico, puesto en evidencia por el episodio hipoglucémico.

d. Los trastornos psíquicos paroxísticos, accesos de violencia y de agresividad, estados confuso-oníricos con alucinaciones, crisis de melancolía, tentativas de suicidio, etc., pueden ser de tal intensidad que llevan a la internación.

Estos episodios paroxísticos son reversibles una vez que la glucemia vuelve a lo normal, ya sea espontáneamente, ya sea por el efecto del tratamiento sintomático de urgencia.

La hipotermia es un acompañante bien reconocido de la hipoglucemia, estando relacionado el grado de hipotermia con la severidad de la hipoglucemia. La hipotermia actúa como mecanismo protector, limitando el daño neuronal.

Accidentes neuropsíquicos prolongados

Estos episodios aparecen sobre todo en el curso de las hipoglucemias espontáneas, en que las fases de hipoglucemia pueden ser intensas, prolongadas y repetidas, e incluso aparecer verdaderas encefalopatías crónicas, en las cuales las manifestaciones son irreversibles a pesar del tratamiento.

Dentro de estas manifestaciones se deben citar:

- a. Los comas prolongados que oscilan entre el grado I y III, generalmente incompletamente reversibles.
- b. Los deterioros mentales profundos: pérdida progresiva de las facultades intelectuales, amnesia, desinterés.
- c. Los trastornos psiquiátricos duraderos: delirio confuso-onírico, síndrome de Korsakoff, estado demencial.
- d. Trastornos motores, piramidales y sobre todo extrapiramidales: rigidez difusa, síndrome parkinsoniano, coreoatetosis y estados pseudobulbares.
- e. Se ha descrito un síndrome periférico muy peculiar, denominado síndrome amiotrófico parestésico, causado por lesiones medulares neurogénicas, en el curso de las hipoglucemias prolongadas.

TIPOS DE HIPOGLUCEMIAS

HIPOGLUCEMIAS REACTIVAS

Bajo esta denominación se han incluido una serie de manifestaciones clínicas que se producen en el período posprandial inmediato, específicamente síntomas autonómicos o β adrenérgicos: taquicardia, temblor, palpitaciones y diaforesis, y que erróneamente se han atribuido a la hipoglucemia. En efecto, en las personas que supuestamente tienen estos desórdenes prácticamente nunca se ha podido confirmar la hipoglucemia mediante la determinación de los niveles séricos de glucosa. Por ello es preferible referir a estos pacientes como portadores de un síndrome idiopático posprandial.

HIPOGLUCEMIAS DE AYUNO

INSULINOMAS

El insulinoma es un tumor funcionante originado en las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas (Fig. 2 y 3). Aparece en ambos sexos, tiene un máximo de incidencia entre los 25 y los 50 años de edad, y es muy raro en la infancia. Se ha informado de algunos casos familiares.

Anatomía patológica

El tumor se localiza en el 90% de los casos en el páncreas, mientras que en el 10% tiene una localización aberrante. En general se trata de un tumor solitario, aunque el 10% de los pacientes presentan nódulos múltiples. En algunas ocasiones se asocia a otros tumores endocrinos (adenomatosis endocrina múltiple), y es necesario en cada oportunidad evaluar las funciones paratiroidea e hipofisaria.

El insulinoma es un tumor benigno en el 90% de los casos. Duff ha descrito tres criterios histológicos para definir la benignidad: 1) las células deben ser similares a las de los islotes normales, 2) el tumor debe tener más de 1 mm de diámetro, y 3) debe ser encapsulado y comprimir las estructuras vecinas. Alrededor del 20% de los tumores funcionantes son citológicamente malignos pero no dan metástasis, mientras que los tumores malignos, aparte de sus características histológicas, pueden producir metástasis y tienen un curso clínico muy rápido.

En general, la intensidad de la hipoglucemia se incrementa con la malignidad citológica del tumor, aunque los tumores benignos pueden producir hipoglucemias graves que determinan daño cerebral.

Excepcionalmente, la causa del hiperinsulinismo es una adenomatosis difusa de los islotes de Langerhans o una anomalía en las células β similar a la presente en niños con nesidioblastosis.

Cuadro clínico

La hipoglucemia del insulinoma es un ejemplo típico de hipoglucemia de ayuno. En estos casos suele observarse la característica tríada descrita por Whipple: a) hipoglucemia espontánea, que aparece en ayunas o tras esfuerzos corporales, acompañada de sintomatología neurológica central, psíquica y vasomotora, b) glucemia durante el episodio inferior a 50 mg/dl, y 3) recuperación rápida y desaparición de toda la sintomatología tras la administración endovenosa u oral de glucosa.

Los síntomas hipoglucémicos de los pacientes con insulinoma sugieren a menudo una enfermedad neurológica o psiquiátrica, y consisten en confusión, letargia, cefaleas, lenguaje arrastrado, signos neurológicos de foco, coma o psicosis franca. No son infrecuentes los trastornos convulsivos. Los episodios por lo común aparecen a la mañana antes del desayuno y pueden ser precipitados por el ejercicio. En general no se presentan los signos atribuibles a la hipersecreción de adrenalina (sudores, sensación de hambre y taquicardia).

Otras manifestaciones que orientan hacia un origen orgánico de la hipoglucemia son la gravedad progresiva de los accidentes, la existencia de signos de afectación del páncreas exocrino y el aumento del peso corporal en los casos en que el enfermo ha descubierto que sus molestias se alivian tras la ingesta.

Laboratorio

Glucemia. La provocación de hipoglucemia por el ayuno prolongado es una prueba útil para diferenciar la hipoglucemia de ayuno de la reactiva, pero no posee más especificidad. La prueba suele finalizar cuando al cabo de 72 horas no han aparecido síntomas y la glucemia no descendió de 50 mg/dl. La negatividad de esta prueba no excluye que, ante la sospecha fundada de insulinoma, sea reiterada, ya que el porcentaje de positividad se incrementa con su repetición.



Fig. 2.- Insulinoma maligno con metástasis hepática (Gentileza Dres. A. Rolle y J. Ferrer)

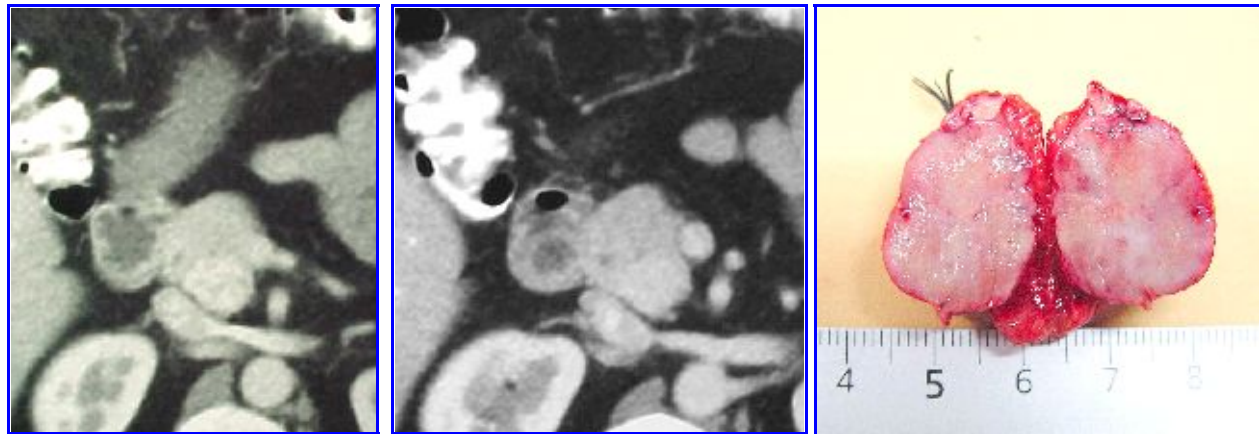


Fig. 3.- Insulinoma benigno. TAC en fase arterial y venosa y pieza operatoria (Gentileza Dr. A. Rolle y J. Ferrer).

Relación insulina-glucosa. La prueba aislada más específica para certificar la existencia de un insulinoma es la demostración de concentraciones séricas elevadas de insulina en presencia de hipoglucemia. En efecto, puesto que la secreción de insulina en condiciones normales está regulada por el nivel de glucosa en sangre y es inhibida cuando el valor de la glucemia baja, el hallazgo de altas concentraciones de insulina junto con hipoglucemia certifica la existencia de un tumor insulinoscretante.

Como sólo el 50% de los insulinomas están asociados con niveles de insulina en ayunas por encima de 100 μ UI/ml, y teniendo presente que este nivel puede fluctuar de manera considerable en cortos períodos, en ciertos pacientes se descubren concentraciones normales o sólo

marginalmente elevadas. Por lo tanto, se debe dar gran jerarquía a la demostración de hiperinsulinemia relativa o de niveles de insulina inapropiados para el valor simultáneo de glucosa. Con el objeto de facilitar una rápida evaluación, se puede recurrir a dos fórmulas:

1.- La relación glucosa/insulina es mayor de 5 en sujetos normales, mientras que en los pacientes con insulinoma los niveles son iguales o menores de 2,5. La especificidad de esta relación es mayor en presencia de hipoglucemia.

2.- La relación corregida insulina/glucosa es aún más sensible. Los sujetos normales tienen valores de menos de 30 $\mu\text{UI}/\text{mg}$, mientras que en los pacientes con insulinoma se encuentran valores superiores a 50 $\mu\text{UI}/\text{mg}$ y por lo común mucho más altos. Cuando la glucosa plasmática es de 35 mg % o menos, este método es muy sensible.

Se debe tener presente que los obesos pueden tener niveles de insulina circulante elevados sin que exista un insulinoma.

En muchos casos la relación anormal entre glucosa e insulina puede ser demostrada al cabo de 12 horas de ayuno. Ocasionalmente, la prueba debe prolongarse por más tiempo, y entonces es preciso internar al paciente para un adecuado control. Una vez que se evidencian signos de hipoglucemia, se deben obtener las muestras respectivas y suspender la prueba.

En casos raros, la secreción principal de un insulinoma es de proinsulina, y en estos casos es necesario realizar un inmunoensayo específico para su detección.

Determinación del péptido C. El precursor de la insulina, la proinsulina, se divide en la célula beta del islote en dos compuestos: insulina y péptido C. El desarrollo de una técnica de radioinmunoensayo para el péptido C ha hecho posible la medición de este producto, que es secretado en los pacientes con insulinoma. De tal modo, se puede inducir hipoglucemia y medir la concentración hemática del péptido C como medida de la actividad tumoral. La existencia de una concentración de péptido C en el plasma mayor de 300 pmol/L es indicativa de hiperinsulinismo endógeno, mientras que valores menores de 100 pmol/L indican un hiperinsulinismo exógeno.

Se debe tener en cuenta que el aumento simultáneo de la insulina y del péptido C no confirma en forma absoluta la presencia de un insulinoma, ya que la ingesta de sulfonilureas, que estimula la secreción de las células β , también produce una elevación simultánea de ambos productos.

John Service ha establecido los siguientes criterios para atribuir la producción de hipoglucemia al exceso de insulina: un nivel de insulina plasmática de 6 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ o mayor (RIA) o de 3 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ o mayor (ICMA), un C-péptido de 200 pmol/L o mayor (ICMA), proinsulina de 5 pmol/L o mayor (ICMA), beta-hidroxibutirato de 2,7 mmol/L o menor, y un respuesta generosa (aumento de más de 25 mg/dl) en la glucosa plasmática ante la administración de glucagón intravenoso cuando el paciente está hipoglucémico. En todos los casos se debe descartar la presencia de una sulfonilurea circulante.

Localización

Aunque existe el consenso general que la tomografía axial computada, la resonancia magnética por imágenes y la angiografía del tronco celíaco no son suficientemente sensibles para localizar los insulinomas, los expertos difieren en sus preferencias, probablemente debido a diferencias en las respectivas experiencias. En centros con alta experiencia, el ultrasonido endoscópico (EUS) se ha convertido en la modalidad diagnóstica de elección para la localización tumoral. Debido a la relación anatómica entre el estómago y el páncreas, la sensibilidad del EUS varía con la localización tumoral, alcanzando al 37% en los localizados en el páncreas distal versus el 83% para los localizados en la cabeza del páncreas. La técnica es altamente dependiente del operador.

La localización regional de los insulinomas puede ser facilitada por la toma de muestras de sangre venosa portal. En este procedimiento, la vena porta es cateterizada por vía percutánea y el catéter es avanzado en las pequeñas venas que drenan el páncreas. Se obtienen niveles plasmáticos de insulina de cada región del páncreas para determinar la localización del tumor. La sensibilidad del método para la localización tumoral varía entre el 67 y el 100%. Este método ha sido reemplazado por la estimulación arterial selectiva con calcio con cateterización ulterior de la vena hepática (test de Imamura-Doppman). En este procedimiento, las arterias esplénica, mesentérica superior y gastroduodenal son cateterizadas en forma selectiva. Se inyecta en forma secuencial calcio, que es un potente secretagogo para el insulinoma, en cada una de estas arterias. Luego se obtienen muestras de sangre de la vena hepática derecha para la determinación de insulina, glucosa y calcio. Este procedimiento tiene una alta sensibilidad para la localización regional de los insulinomas. El método es utilizado primariamente en pacientes con enfermedad persistente o recurrente.

La ultrasonografía intraoperatoria tiene la ventaja de precisar la localización, especialmente en relación con el conducto pancreático. Existe la opinión generalizada que la ultrasonografía intraoperatoria provee la mayor frecuencia de resultados positivos para la localización. En la experiencia de Boukhman y colaboradores, esta técnica identifica a los insulinomas con una sensibilidad del 90 al 100%. Algunos expertos sugieren que este procedimiento elimina la necesidad del empleo de otros métodos preoperatorios de localización.

Terapéutica

El tratamiento del insulinoma consiste en su extirpación quirúrgica. Cuando se trata de un adenoma único y bien circunscripto, la ablación selectiva resuelve el problema. Si los tumores son múltiples, o si no se descubre tumor en la exploración, se ha recomendado la pancreatectomía de las dos terceras partes distales. En favor de esta última técnica está el hecho de que se extirpan entre el 22 y el 45% de los tumores no aparentes para el cirujano en el momento de la operación, con curación del 50% de los pacientes en los cuales el tumor no se halló en el espécimen. Los pacientes de este grupo probablemente tienen una hiperplasia de las células beta que se soluciona con la resección de una parte del páncreas. Si el paciente no mejora después de la pancreatectomía distal, es aconsejable la reexploración para realizar una pancreatectomía total.

El tratamiento de la hipoglucemia grave por tumores insulares malignos no resecables es poco satisfactoria. La ingesta de comidas frecuentes con alto contenido de carbohidratos produce cierta mejoría. El uso de esteroides puede ser beneficioso durante un tiempo. Recientemente se ensayó con buen resultado el empleo de diazóxido por su efecto hiperglucemiante. La estreptozocina, urea nitrogenada aislada del *Streptomyces actinomiogenes*, se ha utilizado con cierto éxito, por su capacidad de destrucción selectiva de las células beta. La droga se administra por vía endovenosa en un esquema semanal de 0,6 a 1,0 g/m² de superficie corporal. Se obtiene una respuesta bioquímica favorable en el 65% de los pacientes y una disminución mensurable en el tamaño del tumor en el 50%.

HIPOGLUCEMIA POR TUMORES EXTRAINSULARES

La hipoglucemia se asocia con una gran variedad de tumores. En la Tabla 2 se indica una clasificación de acuerdo a su origen embriológico.

Tabla 2. Tumores extrapancreáticos asociados con hipoglucemia

Mesodérmicos

A. Mesenquimatosos

- Fibrosarcoma de células fusiformes
- Leiomiomasarcoma
- Mesotelioma
- Rabdomiosarcoma
- Liposarcoma
- Reticulosarcoma

B.-Carcinoma corticosuprarrenal: síndrome de Anderson

Endodérmicos

- Hepatoma
- Colangiocarcinoma
- Carcinoma gástrico
- Carcinoma de colon
- Tumor de Wilms

Actualmente se acepta que el mediador hormonal de la hipoglucemia en estos casos es la producción excesiva de *insulin-like growth factor II* (IGF-II). La causa principal de hipoglucemia es un aumento significativo del almacenamiento de glucosa en el tejido muscular, donde se encuentra gran cantidad de receptores de insulina y de IGF-II.

La determinación del IGF-II plasmático, en particular del dominio E del mismo, es muy importante para establecer el diagnóstico de un tumor productor de hipoglucemia no secretor de insulina. En tal caso se debe extremar su búsqueda, ya que la cirugía puede ser curativa.

El tratamiento de los tumores extrapancreáticos productores de hipoglucemia incluye la cirugía, radioterapia o quimioterapia. En los casos en que no se puede recurrir más que al

tratamiento paliativo, la hormona de crecimiento parece ser particularmente efectiva para suprimir los episodios de hipoglucemia en algunos casos, con reversión de los disturbios metabólicos.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Según Williams, en el 30% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal existen episodios de hipoglucemia, otro 30% presenta una hipoglucemia química en ayunas y una curva plana en la prueba de tolerancia a la glucosa, sin signos clínicos de hipoglucemia, y el resto no tiene trastornos del metabolismo glúcido.

Las características de las hipoglucemias de la insuficiencia suprarrenal son muy particulares: raramente son espontáneas, suelen ser desencadenadas por el ayuno y traducen la incapacidad del organismo para tolerar una circunstancia hipoglucemiante. Por otra parte, pueden aparecer manifestaciones de hipoglucemia con cifras de glucosa discretamente subnormales, lo cual sugiere una disminución del umbral de tolerancia a la hipoglucemia. Una circunstancia particularmente difícil es la de los pacientes diabéticos que desarrollan una insuficiencia suprarrenal, en cuyo caso se constatan episodios recurrentes de hipoglucemia severa con dosis relativamente bajas de insulina y un aumento marcado de la glucemia cuando se reduce la dosis de insulina.

Los signos neurológicos reaccionales (taquicardia, trastornos vasomotores, transpiración, sensación de hambre) en general no existen, mientras que los signos deficitarios (amaurosis, hemiplejía, afasia) y de irritación neurológica (convulsiones), que reflejan una anoxia cerebral, dominan el cuadro y pueden confundir el diagnóstico en ausencia de circunstancias evocadoras. La hipotermia o la fiebre son a veces un signo diagnóstico importante. La hipotermia constituye un signo concomitante bien conocido de hipoglucemia, probablemente originada en una disfunción hipotalámica. La fiebre ha sido atribuida a la estimulación de los mecanismos reguladores hipotalamosimpáticos de producción de calor.

El mecanismo de estas hipoglucemias se resume en un déficit de hormonas contrarreguladoras de la insulina: cortisol y adrenalina, con disminución de la neoglucogénesis, de la glucogenólisis y de las posibilidades de antagonizar los efectos de la insulina.

El diagnóstico se establece por el dosaje de glucosa en sangre y la cortisolemia en el momento de las manifestaciones de hipoglucemia.

El tratamiento sustitutivo se basa en la administración de glucosa hipertónica y corticoides.

HIPOGLUCEMIAS EN ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Diversas enfermedades hepáticas producen hipoglucemia, que aparece, por lo común, en afecciones que comprometen al hígado en forma extensa y difusa, ya sea desde el punto de vista

morfológico o funcional. Ejemplos de daño morfológico son la cirrosis, la hepatitis y el carcinoma difuso. En tales casos, la curva de tolerancia glúcida muestra un nivel de glucosa en ayunas bajo (<50mg/dl) un pico elevado tras su administración y un retorno inadecuado a lo normal. El nivel bajo en ayunas se debe a la incapacidad del hígado dañado para producir glucosa. La seudodiabetes es el resultado de la incapacidad hepática para acumular carbohidratos.

Varios defectos enzimáticos sin cambios morfológicos significativos también pueden producir hipoglucemia. Los defectos enzimáticos hepáticos asociados con hipoglucemia se comprueban generalmente en niños, rara vez en adultos.

HIPOGLUCEMIA INDUCIDA POR ALCOHOL

La hipoglucemia sintomática secundaria al consumo de alcohol fue descrita hace más de 60 años, y continúa siendo una causa importante y probablemente subdiagnosticada de morbilidad y mortalidad. Marks y Teale describen cuatro tipos de hipoglucemia asociados con alcohol, a saber: a) hipoglucemia de ayuno simple inducida por alcohol, b) cetoacidosis alcohólica asociada con hipoglucemia, c) exacerbación por el alcohol de la hipoglucemia inducida por sulfonilureas o por insulina, y d) hipoglucemia reactiva inducida por el alcohol.

La hipoglucemia que ocasionalmente acompaña a la ingesta de alcohol puede generar daño cerebral irreversible y muerte. En adultos, entre los 30 y los 60 años de edad, el alcohol, solo o combinado con insulina o hipoglucemiantes orales, causa el 70% de todos los casos de hipoglucemia inducida por drogas. La hipoglucemia es una complicación infrecuente del alcoholismo, que a su vez es una condición muy común; mientras que el alcohol es una causa común de hipoglucemia espontánea, que comparativamente es una condición rara. En el estudio reciente de Sucov, sólo el 0,9% de 584 individuos con prueba positiva para etanol en sangre presentó hipoglucemia. Algunos casos pueden atribuirse a una susceptibilidad individual causada por anomalías enzimáticas congénitas o adquiridas. Existe también una notable vulnerabilidad a los efectos hipoglucemiantes del alcohol en pacientes con escasa capacidad para activar la gluconeogénesis durante el ayuno, como en los portadores de insuficiencia suprarrenal, tirotoxicosis y diabetes mal controlada. Especial atención se debe prestar en niños hallados inconscientes por la eventual ingestión accidental de alcohol.

El alcohol produce hipoglucemia a través de la inhibición de la gluconeogénesis hepática durante el ayuno, cuando los depósitos de glucógeno del hígado se encuentran en depleción. Esta inhibición de la gluconeogénesis hepática se halla vinculada con el incremento del consumo del aceptor de hidrógeno NAD durante el metabolismo del alcohol, lo cual produce acumulación de la forma reducida NADH.

La hipoglucemia inducida por el alcohol puede ser refractaria al tratamiento, condicionando lesión cerebral definitiva o muerte. La recuperación depende de la identificación y el tratamiento precoz del estado hipoglucémico. La medicación ideal para ello es la glucosa. Además, debe mantenerse una perfusión de glucosa hasta eliminar completamente el alcohol, restablecer los depósitos de NAD y generar hiperglucemia. Es necesaria la administración concomitante de

electrolitos y bicarbonato para corregir los desequilibrios y la acidosis láctica. Se aconseja también el suplemento de vitamina B.

HIPOGLUCEMIAS INDUCIDAS POR DROGAS

Numerosas drogas han sido inculpadas de producir hipoglucemia en una o más ocasiones (Tabla 3). Para la mayoría de las mismas se desconocen los posibles mecanismos de acción, habiéndose establecido una relación causal para sólo algunas de ellas. Debido a su particular frecuencia, se describirán las hipoglucemias asociadas con las sulfonilureas y con la insulina.

Tabla 3. Drogas asociadas con la producción de episodios de hipoglucemia.

Inhibidores de la ACE	Enflurane	Nadolol	Acetazolamida
Fenoterol	Nefazodone	Acetohexamida	Fluoxetine
Octreótido	Aspirina	Orfenadrina	Azapropazona
Fursemida	Diuréticos	Oxitetraciclina	Benzodiazepinas
Glibenclamida	Acido paraminobenzoico	Cloroquina	Haloperidol
Paracetamol	Clorpromazina	Halotano	Pentamidina
Cibenzolina	Imipramina	Fenindiona	Cimetidina
Ciprofloxacina	Clipizide	Dicumarol	Difenhidramina
Disopiramina	Doxepin	Ectasy	Etomidato
Etionamida	Isoniacida	Indometacina	Insulina
Interferon alfa	Ritodrina	Lidocaína	Litio
Metahexamida	Metoprolol	Fenformina	Fenitoína
Fenilbutazona	Pindolol	Proproxifeno	Propranolol
Quinina	Ranitidina	Sulfadiazina	Sulfametoxazol
Terbutalina	Tolbutamida	TMS	Warfarina

Hipoglucemias por sulfonilureas

Las sulfonilureas han sido reconocidas cada vez con mayor frecuencia como agentes causales de episodios hipoglucémicos.

En relación a sus características farmacológicas, la clorpropamida presenta el mayor riesgo de producción de hipoglucemias patológicas, debido a su vida media prolongada (> 36 horas) y la existencia de metabolitos activos; pero todas ellas pueden ser causa de hipoglucemia aguda.

Las hipoglucemias producidas por las sulfonilureas en general resultan de la asociación de una dosis efectiva del fármaco y de un factor predisponente, que puede ser la edad avanzada, presencia de un accidente cerebrovascular, ingesta de alcohol, etcétera.

Puesto que el hígado es el órgano encargado de la metabolización de las sulfonilureas, es obvio que en pacientes con hepatopatías graves se prolongue la duración de acción de estos

fármacos. La inadecuada eliminación de las sulfonilureas y sus metabolitos activos por el riñón, en particular en el caso de la clorpropamida, como resultado de una insuficiencia renal, también puede ser causa de acumulación y de un exceso de acción.

La nutrición inadecuada de cualquier origen, los errores dietéticos, sobre todo en el sentido de la excesiva restricción de carbohidratos, y las enfermedades intercurrentes pueden condicionar coma hipoglucémico, en pacientes que reciben sulfonilureas, si no se ajustan las dosis.

Es muy importante reconocer la posibilidad de interacciones medicamentosas en pacientes que reciben hipoglucemiantes orales. El mecanismo de acción de los antidiabéticos orales de la familia de las sulfonilureas radica en la liberación de la insulina a partir de ligaduras fisiológicas en el páncreas y en la sangre. Por su parte, los antidiabéticos se encuentran ligados en el suero en forma parcial a la albúmina, siendo activa solamente la porción libre. Los medicamentos que liberan esta unión potencian los efectos de los antidiabéticos orales.

El coma hipoglucémico producido por las sulfonilureas puede presentarse en forma súbita, aunque más frecuentemente es precedido por un período variable, que se puede definir como prodrómico. En general, en estos pacientes, y particularmente si son ancianos, es raro que aparezcan las manifestaciones clásicas, tales como taquicardia, ansiedad, nerviosismo, transpiración, alteraciones visuales y astenia, que caracterizan a la hipoglucemia desencadenada por la insulina en los jóvenes. Es probable que tales manifestaciones, atribuidas a una reacción adrenérgica ante la hipoglucemia, sean raras en el anciano por el déficit de la respuesta adrenérgica o por la instauración generalmente lenta de la hipoglucemia en estos casos.

Los signos premonitorios más frecuentes en este tipo de hipoglucemia son un malestar vago y general, insomnio o somnolencia, anorexia, náuseas, vértigo o aturdimiento, cefaleas, períodos de apatía o confusión mental, episodios psicopáticos o depresivos, alteraciones del lenguaje y dificultad al caminar. Estos síntomas no se correlacionan con los valores de glucemia determinados, ya que es evidente que existe una notable variabilidad individual de tolerancia a la hipoglucemia, sobre todo si ésta se instaura progresivamente.

El síntoma más grave, la pérdida del estado de conciencia y el coma, puede aparecer en forma súbita, sin prodromos, en el 40% de los casos, a veces junto con hipertonia o hipotonia muscular, rigidez de nuca, trismo, contractura tónico-clónica, fasciculaciones, etc. Es posible observar una pérdida de la sensibilidad a los estímulos dolorosos, déficit de la sensibilidad profunda, disartria grave o afasia, incontinencia de esfínteres y manifestaciones coreoatetósicas.

La frecuencia y la gravedad de la sintomatología neuropsíquica, la aparición brusca o con prodromos inespecíficos y la presencia de signos focales llevan a menudo a confundir el diagnóstico de esta encefalopatía con un accidente cerebrovascular.

El diagnóstico de laboratorio se basa en el hallazgo de hipoglucemia. En algunos casos, interpretados como primariamente neurológicos, el diagnóstico se establece al encontrar niveles muy bajos de glucosa en el líquido cefalorraquídeo tras una punción lumbar.

El coma hipoglucémico determinado por las sulfonilureas tiene una mortalidad del 10 al 15%, mientras que la del coma hipoglucémico desencadenado por la insulina es del 3%. El pronóstico es más grave en pacientes tratados con sulfonilureas de larga duración y en quienes la hipoglucemia cursa durante un tiempo prolongado. Otros factores que agravan el pronóstico son la concomitancia de etilismo, insuficiencia renal o hepática, hipoalimentación y aterosclerosis cerebral.

La terapéutica del coma hipoglucémico desencadenado por las sulfonilureas exige el inmediato reemplazo de glucosa. Si el coma se prolonga pueden instalarse lesiones irreversibles del sistema nervioso central. Debe administrarse glucosa hipertónica por vía endovenosa y luego continuar con una perfusión de glucosa hasta que los datos de laboratorio indiquen que está superada la tendencia a la recidiva de la hipoglucemia. Un hallazgo común a todos los casos de hipoglucemia severa inducida por sulfonilureas es la larga duración requerida del tratamiento una vez que el coma se ha instalado. Es habitual que se requieran períodos de infusión de glucosa de 36 horas o más y pueden ser necesarios hasta siete días de tratamiento en los intentos de suicidio.

Para el tratamiento de la sobredosis de hipoglucemiantes orales, es recomendable el empleo de octreotido en forma subcutánea en dosis de 50 ug cada seis u ocho horas, obviando incluso la necesidad de la administración parenteral de dextrosa. El octreotido es un potente inhibidor de la liberación de insulina y de glucagon.

En los casos graves se puede utilizar glucagon. La inyección se puede realizar por vía subcutánea o intramuscular, y el comienzo de acción de la recuperación no varía entre ambos métodos. Se requieren entre 10 y 20 minutos hasta que la dosis sea absorbida y el glucógeno sea movilizado desde el hígado. La duración de acción de este tratamiento es de 60 a 120 minutos. La dosis de 1 mg es apropiada para aumentar la concentración de glucosa por encima de los valores normales. Debido a que este péptido causa sólo un aumento transitorio en la concentración de glucosa, los pacientes deben recibir cierta ingesta para prevenir la recurrencia de la hipoglucemia.

Si una vez restaurada la normoglucemia persiste el deterioro neurológico, es aconsejable administrar dexametosa intravenosa y una infusión de manitol. La mayoría de los pacientes se recuperan completamente y sin secuelas, aunque se han descrito casos de deterioro neurológico persistente y hasta muerte, en particular en ancianos. Los pacientes nunca deben ser dados de alta hasta que el agente responsable de la hipoglucemia haya sido completamente eliminado, lo cual puede requerir varios días de tratamiento.

Hipoglucemia inducida por insulina

En la actualidad, la hipoglucemia inducida por insulina afecta a dos poblaciones particulares, los diabéticos en tratamiento con la hormona y los pacientes internados en terapia intensiva en los cuales se pretende obtener un control estricto de la glucemia.

Hipoglucemia inducida por insulina en el diabético

La hipoglucemia iatrogénica produce morbilidad recurrente en muchos individuos con diabetes tipo 1 y en menos con diabetes tipo 2, siendo en ocasiones fatal. La posibilidad del

desarrollo de hipoglucemia generalmente impide un mantenimiento permanente de la euglucemia en los pacientes diabéticos, y por lo tanto dificulta el mantenimiento a largo tiempo de los beneficios de dicha euglucemia. Se admite que la hipoglucemia iatrogénica es el factor limitante del manejo de la glucemia en los diabéticos.

Mientras que la presentación clínica es generalmente característica, en particular para los individuos diabéticos experimentados, los síntomas neurogénicos y neuroglucopénicos de la hipoglucemia no son específicos y relativamente insensibles; por ello, muchos episodios pasan inadvertidos.

La hipoglucemia es un hecho frecuente en individuos con diabetes tipo 1. Aquellos que intentan mantener un control estricto de la glucemia, sufren un número variable de episodios de hipoglucemia asintomática; se admite que los niveles de glucosa en plasma pueden ser menores de 50-60 mg/dl el 10% del tiempo. Estos pacientes sufren un promedio de dos episodios de hipoglucemia sintomática por semana, y un episodio de hipoglucemia severa, al menos temporariamente incapacitante, una vez por año. Se estima que del 2 al 4% de las muertes en individuos con diabetes tipo 1 puede ser atribuible a la hipoglucemia.

La incidencia de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes tipo 2 es menor, alcanzando al 10% de los episodios atribuibles en pacientes con diabetes tipo 1, aun durante la terapéutica agresiva con insulina. Esta incidencia es menor aún en pacientes tratados con antidiabéticos orales.

En un periodo de seguimiento de seis años de pacientes con diabetes tipo 2 en el U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS), el 2,4% de aquellos que utilizaban metformina, el 3,3% de aquellos que utilizaban sulfonilurea, y el 11,2% de aquellos que utilizaban insulina sufrieron episodios de hipoglucemia mayor, que requirieron atención médica o admisión al hospital. En comparación, el 65% de los pacientes tratados intensamente con diabetes tipo 1 en el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) sufrieron hipoglucemia severa en un seguimiento de 6,5 años.

Los factores de riesgo convencionales para la hipoglucemia iatrogénica se basan en la premisa que el exceso absoluto o relativo de insulina, ya sea inyectada o a partir de la secreción estimulada por antidiabéticos orales, es el mayor determinante de riesgo. El exceso absoluto o relativo de insulina se produce cuando: 1) la dosis de insulina es excesiva, mal administrada en el tiempo o del tipo inadecuado; 2) el aporte exógeno de glucosa es escaso, ya sea por ayuno advertido o inadvertido; 3) disminuye la producción endógena de glucosa, como luego de la ingesta de alcohol; 4) aumenta la utilización de glucosa, como durante el ejercicio; 5) aumenta la sensibilidad a la insulina, como luego del ejercicio, a medianoche o luego de la pérdida de peso; y 6) cuando el *clearance* de insulina está disminuido, como ocurre en la insuficiencia renal terminal.

Como ya se adelantó, la disminución del nivel de glucosa en plasma desencadena una secuencia característica de respuestas que incluye: 1) disminución de la secreción de insulina a medida que la concentración de glucosa disminuye dentro del rango fisiológico; 2) aumento de la secreción de glucagon y de epinefrina, además de otras respuestas neuroendocrinas, a medida que la concentración de glucosa disminuye inmediatamente por debajo del rango fisiológico, y 3) síntomas

neurogénicos y neuroglucopénicos, y deterioro cognitivo, a niveles de glucosa plasmática por debajo de 50-55 mg/dl.

Los mecanismos precedentes no son operativos en los pacientes que reciben insulina. En efecto, la administración de insulina exógena produce una disminución de los niveles plasmáticos de glucosa, en particular en pacientes con diabetes tipo 1. A medida que los niveles de glucosa disminuyen, la concentración de insulina no disminuye concomitantemente, ya que la misma simplemente es el resultado de la absorción pasiva de la insulina administrada y de su farmacocinética. Por ello, la primera defensa contra la hipoglucemia se pierde en el diabético tipo 1. Por otra parte, a medida que los niveles de glucosa disminuyen, la secreción de glucagon no aumenta. Ello depende de un defecto en la señal de alerta, cuyo mecanismo no se conoce, pero que posiblemente sea el resultado de la deficiencia de insulina endógena. Por ello, tanto el primero como el segundo mecanismo de defensa a medida que progresa la hipoglucemia no son operativos. Estos pacientes dependen por ello, del tercer mecanismo de defensa, o sea la secreción incrementada de epinefrina. Sin embargo, la secreción de epinefrina ante la hipoglucemia se encuentra atenuada en la diabetes tipo 1. El umbral de glucemia para la respuesta de epinefrina está desviado hacia niveles plasmáticos más bajos de glucosa, lo cual depende en gran parte de los episodios de hipoglucemia recientes. En definitiva, todos los mecanismos de defensa contra la hipoglucemia progresiva (disminución de la insulina, aumento del glucagon y aumento de la epinefrina) están característicamente alterados en la diabetes tipo 1 establecida.

Como ya se adelantó, la hipoglucemia iatrogénica es mucho menos frecuente en la diabetes tipo 2. Los mecanismos contraregulatorios de la hipoglucemia están generalmente intactos en los primeros tiempos de la diabetes tipo 2, lo que explica la baja frecuencia de hipoglucemia. Sin embargo, a medida que la enfermedad progresa la hipoglucemia iatrogénica se hace progresivamente más limitante al adecuado control de la glucemia. En las etapas avanzadas de la enfermedad, se debe esperar que estos pacientes presenten una conducta similar a la de los pacientes con diabetes tipo 1.

Recientemente se ha insistido en el concepto de fallo autonómico asociado con la hipoglucemia, entendiendo por tal que los episodios recientes de hipoglucemia producen tanto un defecto en los mecanismos de contrarregulación, por la reducción de la respuesta a la epinefrina a subsecuentes episodios de hipoglucemia en el contexto de una respuesta abolida de glucagon; como una falta en el reconocimiento de la hipoglucemia por carencia de manifestaciones clínicas de la misma, por reducción de la respuesta autonómica y por lo tanto de los síntomas neurogénicos; lo que conduce a un círculo vicioso de hipoglucemias recurrentes. En pacientes con diabetes tipo 1, la presencia de episodios recientes de hipoglucemia se asocia con 1) desviación del umbral de la glucemia hacia niveles más bajos de glucosa plasmática para el desarrollo de signos autonómicos y disfunción cognitiva a la subsiguiente hipoglucemia; 2) deterioro de los mecanismos de defensa contra la hiperinsulinemia, y 3) reducción de la detección de la hipoglucemia en el contexto clínico. Los mediadores y mecanismos de este fallo autonómico se desconocen.

El diagnóstico de hipoglucemia inducida por insulina se puede establecer por la medición simultánea de la insulina y del péptido C. El péptido C y la insulina son los dos productos de degradación de la proinsulina, produciéndose en cantidades equimolares. La elevación conjunta de los niveles de insulina y de péptido C se produce en el insulinoma; en contraste con lo que ocurre en

la hipoglucemia resultante de la administración exógena de insulina, en la cual el péptido C se encuentra disminuido.

El tratamiento de la hipoglucemia inducida por insulina o por hipoglucemiantes orales variará en función de la gravedad del cuadro (Fig. 2).

Leve	Hidratos de carbono de absorción lenta y proteínas		
Moderada	Hidratos de carbono de absorción rápida	Hidratos de carbono de absorción lenta y proteínas	
Grave	No dar alimentos por vía oral Glucagón (*) Glucosa endovenosa	Hidratos de carbono de absorción rápida	Hidratos de carbono de absorción lenta y proteínas
	Primera etapa	Segunda etapa	Tercera etapa

(*) No administrar en caso de hipoglucemia inducida por hipoglucemiantes orales. Se puede utilizar en estos casos Diazóxido u Octreótido

Fig. 2. Secuencia de tratamiento de la hipoglucemia inducida por insulina o antidiabéticos orales.

En el año 1995, la American Diabetes Association estableció los criterios de hospitalización de los pacientes con episodios agudos de hipoglucemia, los cuales incluyen:

1. Glucemia menor de 50 mg/dl con persistencia de los síntomas luego de su corrección.
2. Coma, convulsiones o conductas alteradas presuntamente atribuibles a la presencia de hipoglucemia.
3. Hipoglucemia secundaria al empleo de hipoglucemiantes orales.
4. Ausencia de personal responsable a cargo de un individuo recuperado de un episodio de hipoglucemia.

Hipoglucemia inducida por insulina en el paciente crítico

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina son comunes en la enfermedad crítica y se asocian con complicaciones y mortalidad. En el año 2001, van den Berghe y col. informaron que la

terapéutica intensiva con insulina en pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos reducía la mortalidad y la morbilidad. En el año 2006, el mismo grupo realizó un estudio que demostró que la terapéutica intensiva con insulina durante la estancia en terapia intensiva prevenía la morbilidad pero no reducía significativamente el riesgo de muerte en los pacientes críticos en una UTI médica. Sin embargo, en aquellos pacientes que permanecían por tres días o más, la terapéutica intensiva con insulina redujo tanto la morbilidad como la mortalidad. A partir del estudio inicial, y a pesar de no existir, hasta muy recientemente, estudios que avalaran los resultados precedentes, múltiples trabajos y guías recomendaron el control estricto de la glucemia en los pacientes en terapia intensiva.

El riesgo más importante asociado con la terapéutica intensiva con insulina es la producción de hipoglucemia. En el estudio original de van den Berghe, la presencia de hipoglucemia aumentó en el grupo de tratamiento intensivo; 5,1% de los pacientes experimentaron un valor de glucosa en sangre <40 mg/dl al menos una vez en contraste con 0,8% en el grupo control. De acuerdo con los autores, todos los incidentes de hipoglucemia fueron relativamente leves sin consecuencias severas o permanentes. Sin embargo, otros autores que utilizaron protocolos similares hallaron una incidencia de hipoglucemia de hasta el 16%.

Vriesendorp y col., utilizando un protocolo similar al de van den Berghe y col., comprobaron que sobre 2.272 pacientes tratados en terapia intensiva, 6,9% experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia. Los factores que se asociaron con hipoglucemia en esta población fueron la utilización de hemofiltración venovenosa con sustitución basada en bicarbonato, la disminución en la nutrición sin ajuste concomitante de la infusión de insulina, la presencia previa de diabetes mellitus, la presencia de sepsis y soporte inotrópico. El empleo simultáneo de octreotido con insulina también se asoció con hipoglucemia.

Se debe tener presente que según el concepto de van den Berghe, el control estricto de la glucemia involucra el mantenimiento en todo momento de niveles de glucosa en plasma por debajo de 110 mg/dl. El inicio de un protocolo de tratamiento intensivo con insulina según estos preceptos exige importantes medidas de implementación, que incluyen protocolos destinados al personal de enfermería con guías detalladas para la administración de la hormona, mediciones frecuentes de la glucemia y un entrenamiento extensivo para médicos y enfermeras. Todos los pacientes deben recibir infusiones de glucosa para minimizar las consecuencias neurológicas potenciales de la hipoglucemia. A ello se debe agregar que la determinación a la cabecera de la cama de los niveles de glucosa se realiza habitualmente con dispositivos manuales de análisis, los cuales no han sido adecuadamente validados en terapia intensiva. Sobre la base de ello, muchos autores han propuesto una política más liberal de control de la glucemia con el objeto de evitar episodios de hipoglucemia, citando como ejemplo que el grupo de Surviving Sepsis Campaign, en su última recomendación (2006 Course of Intensive Care and Emergency Medicine –Bruselas-), indica como nivel óptimo de glucemia aquel inferior a los 150 mg/dl. Está pendiente de terminación un nuevo estudio (The NICE/SUGAR trial) destinado a establecer la utilidad definitiva del control estricto de la glucemia en los pacientes críticos.

HIPOGLUCEMIA EN LAS INFECCIONES

Las enfermedades infecciosas pueden asociarse con hipoglucemia. Debido a los problemas médicos coexistentes que presentan los pacientes con infecciones graves, la relación entre un proceso infeccioso particular y la hipoglucemia es compleja.

La hipoglucemia puede ser una manifestación de la sepsis grave. Las causas posibles de hipoglucemia en este contexto incluyen depleción de los depósitos de glucógeno, deterioro de la gluconeogénesis y aumento de la utilización periférica de la glucosa. Signos comunes a ambos padecimientos son la hipotensión, alteraciones del estado mental y acidosis metabólica.

La hipoglucemia es un hallazgo común en los pacientes cirróticos con sepsis, afectando al 50% de los mismos, siendo indicativa de un pronóstico extremadamente grave.

Las diarreas infecciosas son una causa frecuente de muerte en niños de uno a cinco años de edad en los países en desarrollo, y la hipoglucemia puede aparecer en el 4,5% de los niños que requieren hospitalización y en el 43% de los que mueren.

En años recientes, la hipoglucemia se ha reconocido como una grave complicación de la malaria por *Plasmodium falciparum*. El pronóstico de estos pacientes es particularmente malo. Los factores causales principales serían el aumento en la producción de insulina inducido por la terapéutica con quinina y el aumento del consumo de glucosa por el parásito, jugando cierto rol el mal estado nutricional previo del huésped.

HIPOGLUCEMIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Aproximadamente el 1,2% de los adultos hospitalizados en un hospital de derivación en EE.UU. presentaron hipoglucemia. En el 49% de los pacientes hipoglucémicos se reconoció una insuficiencia renal crónica; el 43% presentaron diabetes concomitante.

El paciente característico es un insuficiente renal crónico grave y la hipoglucemia frecuentemente es un componente de la enfermedad terminal.

El mecanismo de la hipoglucemia es incierto. La insuficiencia renal se asocia con alteración de la glucogenólisis y limitaciones de la gluconeogénesis, tanto hepática como renal. También se ha reconocido una prolongación de la vida media de la insulina, fallo concomitante de otros órganos, efecto de drogas, en particular β bloqueantes, infección y empleo de diálisis sin aporte de glucosa.



BIBLIOGRAFIA

- Binder C., Bendtson I.: Hypoglycemia. *Bailliere's Clin Endocr Metab* 6:23-1992
- Bolli G., Fanelli C.: Physiology of glucose conterregulation to hypoglycemia. *Endoc Metab Clin N Am* 28:467-1999
- Boukhan M., Karoni J., Shaver J.: Localization of insulinomas. *Arch Surg* 134:818-1999
- Cryer P.: Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endoc Metab Clin N Am* 28:495-1999
- Cryer P., Davis S., Shamon H.: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26:1902-2003
- Davidson J., Paterson K.: Insulin: adverse reactions and clinical problems. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 15:79-1996
- Dellinger R., Carlet J., Mansur H.: Surviving Sepsis Capaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management fo severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858-2004
- Ellger B., Debaveye Y., Vanhorebeek I.: Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness. *Diabetes* 55:1096-2006
- Finkielman J., Oyen L., Afessa B.: Agreement between bedside and plasma glucose measurement in the ICU setting. *Chest* 127:1749-2005
- Finlayson E., Clark O.: Surgical treatment of insulinomas. *Surg Clin N Am* 84:775-2004
- Fischer K., Lees J.: Hypoglycemia in hospitalized patients. *N Engl J Med* 315:1245-1986
- Hardy K., Burge M.: A treatable cause of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:722-1994
- Herbel G., Boyle P.: Hypoglycemia: pathophysiology and treatment. *Endoc Metab Clin N Am* 29:725-2000
- Krinsley J.: Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 79:992-2004
- Krinsley J.: Perioperative glucose control. *Curr Opin Anaesthesiol* 19:111-2006
- Lefebvre PP.: Hypoglycemia or non hypoglycemia. *Acta Clin Belgica* 52:241-1997
- Malone M., Klos S., Gennis V.: Frequent hypoglycemic episodes in the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 152:2472-1992
- Marks V.: Recognition and differential diagnosis of spontaneous hypoglycemia. *Clin Endocrinology* 37:309-1992





- Marks V., Teale D.: Investigation of hypoglycemia. *Clinical Endocrinology* 44:133-1996
- Marks V., Teale D.: Durg-induced hypoglycemia. *Endoc Metab Clin N Am* 28:355-1999
- Marks V., Teale D.: Hypoglycemia: factitious and felonious. *Endoc Metab Clin N Am* 28:579-1999
- McNay E., Williamson A., McCrimmon R.: Cognitive and neural hippocampal effects of long term moderate recurrent hypoglycemia. *Diabetes* 55:1088-2006
- Ober K.: Alterations in fuel metabolism in critical illness: hypoglycemia. En Ober K.: *Contemporary endocrinology: endocrinology of critical disease*. Human Press Inc, Totowa, NJ 1997
- Polderman K., Girbes A.: Intensive insulin therapy: of harm and health, of hypes and hypoglucemia. *Crit Care Med* 34:246-2006
- Saudek Ch.: Recurrent hypoglycemia. *JAMA* 264:2791-1990
- Service F.: Hypoglycemic disorders. *New Engl J Med* 332:1144-1995
- Service F.: Hypoglycemia. *Med Clin North Amer* 79:1:1995
- Service F.: Classification of hypoglycemic disorders. *Endoc Metab Clin N Am* 28:501-1999
- Service F.: Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endoc Metab Clin N Am* 28:519-1999
- Sucov A., Woolard R.: Ethanol associated hypoglycemia is uncommon. *Acad Emerg Med* 2:185-1995
- The NICE/SUGAR trial. <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00220987>
- Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F.: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-2001
- Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G.: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449-2006
- Vriesendorp T., van Santen S., DeVries J.: Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34:96-2006

